

201220019A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

低線量らせんCTを用いた革新的な

肺がん検診手法の確立に関する研究

(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 24 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 中山富雄

平成 25(2013)年4月

目 次

I. 総括・分担研究報告

低線量CTを用いた革新的な肺がん検診手法の確立に関する研究

中山 富雄 ---- 2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 21

総括研究報告書

低線量CTを用いた革新的な
肺がん検診手法の確立に関する研究

研究代表者 中山 富雄 大阪府立成人病センター がん予防情報センター
疫学予防課 課長

研究要旨 我が国で従来行われてきた肺がん検診の効果に一定の効果があることは確認されているが、その効果は十分ではなく、革新的な診断技術を用いた検診手法の開発と導入が期待されている。CT検診の有効性を評価する研究（研究A）と、喀痰細胞診の有効性を評価する研究（研究B）においては、今年度は研究Aで設定したコホートを用いて、コホート内症例対照研究を実施した。CT検診の受診による肺がん死亡リスクをみると、喫煙者では0-12ヶ月以内の受診で肺がん死亡オッズ比は0.77(95%CI: 0.52-0.96)で有意に死亡率の減少を認めたと、受診を比較する期間を0-24ヶ月に延長するとオッズ比は0.93に上昇した。一方非喫煙者では0-12ヶ月で確認されたオッズ比0.41(95%CI:0.15-0.78)は、期間を0-24、0-36、0-48ヶ月に延長しても変化がなかった。CT検診の受診は喫煙者では1年間隔、非喫煙者では4年程度の間隔に延長することが可能であることが示唆された。喀痰細胞診の受診による肺がん死亡リスクをみると、喫煙者・扁平上皮癌死亡に症例を限定しても、オッズ比は0.83(0.65-1.14)と有意な死亡率減少効果は確認されなかった。

研究分担者

中山 富雄	大阪府立成人病センター がん予防情報センター疫学予防課	課長
長尾 啓一	東京工業大学 保健管理センター	特任教授
新妻 伸二	新潟県労働衛生医学協会プラーカ健康増進センター	所長
峯岸 裕司	日本医科大学 内科学講座（呼吸器感染腫瘍部門）	講師
中川 徹	日立健康管理センタ	主任医長
西井 研治	岡山県健康づくり財団附属病院	院長
岡本 直幸	神奈川県立がんセンター がん予防・情報研究部	専門員
佐藤 雅美	鹿児島大学医学部呼吸器外科	教授

A. 研究目的

2005年の人口動態統計によれば、我が国における肺がん死亡数は男45,189人、女16,874人で、それぞれがん死亡の第1位、第3位を占めており、がん対策上大きな位置を占めるがんの一つである。肺がん患者の生存率は約10%と低く、治療法の進歩に伴う改善傾向が見られない代表的難治がんの一つである。肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する。特に我が国の成人男性喫煙率は約55%と先進国の中では依然高率であり、その意味では我が国の成人男性の過半数が肺がんの罹患高危険群であると言える。この肺がん対策として、最も重要なものは喫煙対策であることは言うまでもないが、禁煙者における肺がんリスクは、禁煙後も長期間残存することが示されており、喫煙対策だけで肺がん死亡率を短期間に減少させるには限界があると考えられる。

我が国では、単純X線と高危険群（主に喫煙指数600以上の喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診（以下従来型検診）が、1987年より老人保健法のがん検診として導入され、ほぼ全国的に広く行われてきた。この従来型肺がん検診が肺がん死亡率減少効果を示す科学的根拠は世界的に見ても乏しく、他の諸外国で従来型肺がん検診は健康施策としては推奨されていなかった。しかし我が国で行われた6つの症例対照研究の成績はいずれも年1回の従来型検診受診により30-50%の死亡率減少効果があることを示しており、2001年に出された「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書では、従来型検診が適切に行われれば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠があると指摘されている。また2004年度に改訂さ

れたUS preventive Service Task forceの肺がん検診に対する勧告は、以前のgrade D(定期的スクリーニングとして推奨しないだけの証拠がかなりある)から、日本の症例対照研究の結果等をふまえて、grade I（定期的スクリーニングを勧告することを決定するだけの判断根拠が十分でない）に変更された。

ところが、従来型肺がん検診は、他の臓器のがん検診に比べて精度が低いことも事実であり、精度の高い新たな検診手法の開発が必要とされている。従来精密検査機器として使用されてきたCTを、肺がん検診のスクリーニング段階で用いることで、従来型検診の数倍の肺がん発見率が得られることが、我が国の複数の施設から世界に先駆けて報告されている。すでに我が国では毎年10万人以上がCT検診を受診し、数百例の肺がん症例が発見され、その約8割が外科的切除をうけている。先駆的に行われた一部のCT検診発見肺癌の5年生存率は約70%と、従来型検診の2倍であり、大幅な予後改善をもたらすことが期待される。ただし生存率のみの評価は、lead time bias、length bias、self-selection bias、overdiagnosis biasの4つのバイアスの影響のために、死亡率減少効果を過大に推定することが知られている。特にCT検診の場合、前臨床期発見可能期間（検診で発見可能となってから症状が発現するまでの期間）の長さが5~10年と非常に長いとされており、これらのバイアスの影響を強く受けると考えられる。従って、生存率による死亡率減少効果の推定には限界があり、CT検診受診者と非受診者の間で、肺がん死亡率を直接比較する研究が必須と考えられる。

一方、高い発見率を誇る低線量CTをもってしても、肺門部の太い気管支発生の肺がん

を初期の段階で発見することはきわめて困難とされている。気管支粘膜の微小な変化をとらえることは、最新の画像診断をもってしても、不可能とされており、肺門部肺がんの発見には喀痰細胞診の併用が必要とされている。しかし喀痰細胞診を追加することにより、肺がん死亡率をさらに減少させることができるか否か、またその大きさについては、結論がでていない問題であり、これについても検討する必要がある。

そこで本研究班では、肺野末梢発生肺がんを標的とした低線量CT検診と肺門部肺がんを標的とした喀痰細胞診が、それぞれ受診者集団の肺がん死亡率を減少させるか否かを検討することを、研究目的とした。

B. 研究方法

本研究においては、低線量CTの死亡率減少効果を評価する研究を研究A、喀痰細胞診の死亡率減少効果を評価する研究を研究B、経済評価を研究Cとした。

<研究A>

すでに実施されたCT検診の受診者を研究群（CT検診群）、ほぼ同時期に同地域で行われた従来型検診の受診者を対照群（通常検診群）として、過去にさかのぼって登録し、コホートとして追跡し、その予後を把握し、両群の累積肺がん死亡率をエンドポイントとして比較することを、研究Aの方法とした。またその際、両群の男女別・年齢別・喫煙指数の差異を層別化解析などで調整する手法を採用する。

平成13～15年度厚生労働科学研究費 効果的医療の確立推進臨床研究事業「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための研究」班において設定した全国9地区（大阪府・長

野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県）のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

（対象者の定義）

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した40才以上の男女を対象集団と定義し、登録した。喫煙情報不詳例や75才以上の高齢者に関しても原則として、登録し解析の段階で対応することとした。CT検診と従来型検診は平行して行われており、各検診を交互に受診するものが存在することが想定されたが、これらはCT検診の初回受診年度をもって、CT検診群として登録するものとした。CT検診の定義としては、スクリーニング目的での低線量全肺野らせんCTの撮影とし、診断目的での通常線量の胸部CTは含めなかった。年齢に関しては、受診日の満年齢を用いた。各地域では、誕生日検診が行われており、満40才の誕生日と同じ月に受診する場合もみられたが、これらは対象に含めなかった。また経年検診が行われている場合は、検討対象期間中に複数回の受診が行われ、2回目以降に40才以上となるケースも見られたが、これらは40才以上の受診について解析した。

（喫煙情報）

喫煙の情報に関しては、登録時以外の喫煙情報も入手できる場合は、個人単位で評価し、できるだけ喫煙指数の高いと考えられるデータを採用した。具体的には一日喫煙本数が毎年異なる申告の場合は、最大の本数を採用し、喫煙開始年齢が異なる場合は、より若年側に申告している年齢を採用した。喫煙指数は、一日喫煙本数と喫煙年数の積で求めたが、ど

ちらかが不明(もしくは両者不明)の場合は、喫煙指数計算不能とした。

受診年はカレンダー歴を採用し、遅くとも2002年8月までに検討期間内で最初の検診を受診したものを採用した。通常検診群に関しては、追跡作業の軽減のため、地区によっては、追跡期間が短いものを対象から外した。

1年間に2回検診を受診している場合は、判定結果を集計する際に、カレンダー歴でみて早い受診日の判定を採用した。

追跡は、過去2回(第1期調査:平成7年4月~14年12月末日、第2期調査:平成15年1月~17年12月末日)行ってきたが、今年度は第3期調査として平成18年1月~20年12月末日分の調査を実施した。第1期調査では、両群併せて138,703人が登録されていた。平均追跡期間は3.1年であった。第2期調査では、愛媛の追跡調査を打ち切りとしたこと、新潟の対照群を再構築したことから、追跡対象者は87,426人と大幅に減少した。第3期調査は、第2期調査期間中の転出・死亡を除いた72,775(CT検診群28,281,通常検診群44,494)人が追跡対象者となった。かねてから申請していた人口動態調査死亡票の目的外利用申請については、平成22年1月26日付けで、厚生労働省発統0126第1号として承認を得たことをうけて、異動調査を開始した。異動状況の調査は、登録時在住市町村での、住民基本台帳をベースに、平成18年1月1日から20年12月31日まで、追跡対象者が在住していたか、異動(転出/死亡)していたか、異動の場合はその年月日を調査した。異動情報の提供に関しては、市町村の個人情報保護条例に基づいた手続きを行い、一部の市町村には、分担研究者あるいは研究代表者名での協力依頼を書面で提出し、提供を

受けた。なお新潟・日立等の一部の地区では、平成21年度の検診受診者台帳と、追跡対象者リストを照合し、21年度の受診者は第3期調査内も生存し、転出もしていないと仮定して、市町村での異動調査からは除外することで、作業の軽減化を図った。

死因の把握に関しては、登録市町村名・性・年齢・異動日をキーとして、厚生労働省から提供を受けた死亡票転写MOと照合し、死因を把握した。保健所での死亡小票の閲覧は今回の調査では行わなかった。

今年度は、このコホートをを用いて、症例対照研究を行った。肺がん死亡者を症例とし、この症例1に対して、地域・喫煙状況(非喫煙/喫煙歴あり)・男女別・年齢(±2才)をマッチさせた対照5を無作為に選択した。CT検診の受診を曝露とし、通常検診の受診は曝露としては扱わなかった。診断に直結する受診は曝露ありとした。解析は非喫煙者と喫煙者(過去喫煙含む)に分けて行った。喫煙者については、喫煙指数(1-599,600以上)を解析の中で調整した。比例ハザードモデルを用いてCT検診の非受診者を基準とした受診者の肺がん死亡ハザード比を求めた。解析はSAS 9.1で行った。

<研究B>

今年度は研究Aで行ったコホート内症例対照研究を同様に行った。検診受診という曝露は、喀痰細胞診受診とした。

喀痰細胞診は重喫煙者に特異的に発生する肺門部扁平上皮癌が標的疾患であることから、対象は喫煙者に限定した。更に症例と対照のセットは、全組織型(組織型不明を含む)と、扁平上皮癌の二通りで解析した。喫煙指数(1-599,600以上)は、研究Aと同様に比例ハザードモデルの中で調整した。

(倫理面への配慮)

<研究A、B>

研究初年度に、「研究班における個人情報保護規定」を設けた。また各地域での検診実施施設内に施設データセンターを設置し、研究対象者の個人情報の管理を図り、大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課に設置した中央データセンターには、個人識別情報を削除し、匿名化された情報のみが送られてくるようなシステムを構築した。本研究計画は、平成13年10月30日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会において、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認された。これをうけて各施設で倫理審査委員会が存在する場合は順次その承認を得た。平成14年4月より大阪府立成人病センターのホームページ上で公開中である。

<疫学研究に関する倫理指針との整合性>

平成14年6月17日付けで、文部科学省研究振興局長と厚生労働省大臣官房厚生科学課長の連名で、配布された疫学研究に関する倫理指針の施行等についての通知によれば、本研究計画は、「人体から採取された試料（血液や遺伝子）を用いない場合」の「既存試料等のみを用いる観察研究」に相当する。この場合、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開しなければならない。」と規定されている。

本研究は過去に検診を受診したものを後から追跡する研究であり、追跡研究に対するインフォームド・コンセントを本人から得ていないが、そのことを研究計画書に明示した上で、倫理審査委員会で公開を条件に承認を得

ている。また、実際に大阪府立成人病センターのホームページ上で研究計画を公表中である。このことから、本研究が疫学研究に関する倫理指針を満たしているものと考えられる。

C. 研究結果

<研究A>

表2～5の登録症例の背景因子については、すでに以前の報告書で報告したとおりである。異動状況については、表6に示すごとくである。転出がCT検診群で男性2,752名(9.2%)、女性864名(5.0%)で、通常検診群は男性1,231名(4.0%)、女性2,234名(4.2%)であった。死亡はCT検診群で男性3,252名(10.9%)、女性864名(5.0%)で、通常検診群は男性5,345名(17.2%)、女性3,823名(7.2%)であった。不明は両群とも16名であった。

喫煙者については、症例397に対して、1:5の予定された対照が選択されたのが387セット、1:4の割合で対照が選択されたのが5セットであった。非喫煙者については、症例195例全例に対して対照5が選択された。

表7に、CT検診非受診者の肺がん死亡リスクを基準とした、年齢・喫煙調整オッズ比を示した。喫煙者では確定診断前の受診を比較する期間を0-12ヶ月以内とした場合の肺がん死亡オッズ比は0.77(95%信頼区間:0.52-0.96)であり統計学的有意に23%の肺がん死亡率の減少を示唆した。しかし期間を0-24ヶ月に延長するとオッズ比は0.93(0.65-1.21)に上昇し、死亡率減少効果は確認されなかった。一方非喫煙者の場合、0-12ヶ月で確認されたオッズ比0.41(0.15-0.78)は、期間を0-24ヶ月、0-36ヶ月、0-48ヶ月と延長してもほとんど変化がなかった。

<研究B>

表 8 に、喀痰細胞診のコホート内症例対照研究の結果を示した。喫煙者に限り、全組織型でみると、喀痰細胞診非受診者を基準とした受診者の肺がん死亡オッズ比は0.96(95%信頼区間0.62-1.45)と死亡率減少効果は示されなかった。症例が扁平上皮癌罹患で死亡が確認された98例に限定すると、オッズ比は0.83(0.65-1.14)と少し低下したが、統計学的有意差は得られなかった。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量 CT を用いた肺がん検診が世界的に注目されている。米国の喫煙者を対象とした NLST において、年 1 回の CT 検診受診により約 20%の死亡率減少効果が示された。しかし我が国では非喫煙者の肺がんも多く、女性のがん死因の第 3 位を占める肺がんに対しての一次予防対策も検討が必要である。本「研究 A」は、コホート研究の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接 X 線と喀痰細胞診を用いた従来型検診受診者集団（通常検診群）と低線量 CT 検診受診者集団（CT 検診群）とを、肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。平成 13 年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国 9 地区でコホートを設定した。その結果非喫煙者については、喫煙者よりも大きな死亡率減少効果があることが示唆されてきた。喫煙者では 2 回連続受診者以外は死亡率減少効果は示されなかったが、非喫煙者では 1 回の受診のみで大きな死亡率減少効果が示された。このため今年度の研究では検診間隔の延長を評価するために、コホート内症例対照研究を行った。

その結果、喫煙者では検診間隔を 1 年より広げると死亡率減少効果が低減し有意差が消

失することが示された。喫煙者では進行速度の速いがんが多いためであると考えられる。一方、非喫煙者では 1 年以内の受診を評価した時のオッズ比と、4 年以内の受診を評価したオッズ比とは大差なかった。これは検診間隔を少なくとも 4 年程度延長が可能であることを示唆する成績である。症例対照研究の場合、healthy screenee bias の影響や self-selection bias の混入の可能性を考慮しないといけないが、本研究は肺がん検診受診者のコホートを元としたコホート内症例対照研究であり、健康意識の高さといった偏りは一般集団を対象とした研究に比べて小さいと考えられる。非喫煙者については、5 年に 1 度といった検診の実施が可能かもしれない。

喀痰細胞診の効果を評価した症例対照研究では、喫煙者・扁平上皮癌死亡者に限定して解析すると、肺がん死亡オッズ比は 0.83 まで低下したが有意差を示すにはいたらなかった。症例の組織型は判明したものの、発生部位が肺門か末梢かまでの情報を収集することができなかった。もしも肺門発生扁平上皮癌死亡に症例を限定して解析すると、もう少しオッズ比は低下したかもしれないが、少なくとも末梢発生も含めた扁平上皮癌全体としても喀痰細胞診による死亡率減少効果は、あってもごくわずかであることが示唆された。

E. 結論

CT 肺がん検診の受診間隔は喫煙者では 1 年より拡大させることは困難であるが、非喫煙者では 4 年近く拡大させることが可能であることが示唆された。喫煙者に対する喀痰細胞診の受診は、扁平上皮癌の死亡を 17%低下させる可能性があるものの有意差を示すことはできなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; The JECS Study Group. A Randomized Controlled Trial on the Efficacy of Thoracic CT Screening for Lung Cancer in Non-smokers and Smokers of <30 Pack-years Aged 50-64 Years (JECS Study): Research Design. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(12): 1219-1221.
2. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Sugimoto T, Ioka A, Tsukuma H, Abdel-Rahman ME, Rachet B. Trends in 'Cure' Fraction from Colorectal Cancer by Age and Tumour Stage Between 1975 and 2000, Using Population-based Data, Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(10):974-983.
3. Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H, Miyashiro I, Ioka A, Sugimoto T, Rachet B. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: a population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36(2): 128-32.
4. Tabuchi T, Hoshino T, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H: Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention. *Int J Cancer* 2013(Online).
5. 中山 富雄. 画像診断の進歩とその評価—低線量 CT 検診の場合— 医用画像情報学会雑誌 29(2): 35-38, 2012
6. 中山 富雄. 肺がん CT 検診を巡る国内外の動向と現状 低線量 CT 検診の普及に向けて 米国大規模 RCT PLCO および NLST の結果についての考察 肺がん CT 検診の有効性を証明. *INNERVISION* 2012; 27(7):2-5.
7. 伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄, 渋谷大助. 子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果: コール・リコール制度の試み. *公衆衛生* 2012; 76(10):827-832.
8. 伊藤ゆり, 中山富雄, 山崎秀男, 津熊秀明: 市町村におけるがん検診精度管理指標の評価方法について -Funnel plot による

- 評価- 厚生省の指標 2013, [印刷中].
9. 佐川 元保, 西井 研治, 祖父江 友孝, 江口 研二, 中山 富雄, 佐藤 雅美, 小林 健, 他. 低線量胸部 CT を用いた肺がん検診の有効性評価のための日本における無作為化比較試験の現況と課題. CT 検診 2012; 19(3): 196-203
 10. 田淵 貴大, 中山 富雄, 津熊 秀明. 日本におけるがん検診受診率格差 医療保険のインパクト. 日本医事新報 2012; 4605: 84-88.
 11. 中山 富雄. 実地医家がいかに肺癌を疑い、いかに早期発見するか 肺癌早期発見のありかたと進めかた. Medical Practice 2012; 29(6): 927-929.
 12. Yoshimura A, Noro R, Miyanaga A, Mizutani H, Kosaihiro S, Minegishi Y, Seike M, Hino M, Ando M, Nomura K, Okano T, Kobayashi K, Gemma A; THE EAST JAPAN CHESTERS GROUP. Combination Chemotherapy of Alternating Etoposide and Carboplatin with Weekly Administration of Irinotecan and Cisplatin in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. Anticancer Res. 2012; 32(10): 4473-4478.
 13. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. J Thorac Oncol. 2012; 7(9): 1417-22.
 14. Cao M, Seike M, Soeno C, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Yoshimura A, Cai L, Gemma A. MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells. Int J Oncol. 2012; 41(3):869-75.
 15. Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyanaga A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, Gemma A. Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules. Br J Cancer. 2012; 106(5): 867-75.
 16. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Hayashihara K, Suito T, Endo K. A decrease in lung cancer mortality following the introduction of low-dose chest

- CT screening in Hitachi, Japan. Lung Cancer. 2012; 78(3): 225-8.
17. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Fukai S, Endo K. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. Lung Cancer. 2012; 75(2): 197-202.
 18. 中川 徹. 胸部 CT (肺結節の存在診断) 肺癌 2012; 52(3): 336-338.
 19. 篠原 通浩, 木村 学, 黒沼 典剛, 大澤 健, 渡邊 希, 大木 洋美, 助川 和也, 芥川 雄一, 草野 涼, 中川 徹, 色川 正貴, 井上 敦詞, 中島 邦佳, 永尾 朋洋. 腹部領域解析システムによる肥満と筋肉の関連性. CT 検診 2012; 19(2): 90-93.
 20. 篠原 通浩, 木村 学, 黒沼 典剛, 大澤 健, 渡邊 希, 大木 洋美, 助川 和也, 芥川 雄一, 草野 涼, 中川 徹, 色川 正貴. 内臓脂肪 CT における体格に応じた撮影条件の検討. CT 検診 2012; 19(2): 86-89.
 21. 井上 敦詞, 中島 邦佳, 永尾 朋洋, 篠原 通浩, 草野 涼, 中川 徹. 腹部 CT 画像における腹部領域解析システムの開発. CT 検診 2012; 19(2): 80-85.
 22. 片山 佳代子, 助友 裕子, 黒沢 美智子, 横山 和仁, 岡本 直幸, 稲葉 裕. 都道府県別乳がん死亡率と教育系ファシリティとの関連 ソーシャル・キャピタルの視点から. 厚生の指標 2012; 59(1): 26-34.
 23. 岡本 直幸. アミノインデックスがんスクリーニング(AICS)の概要(Q&A) 日本医事新報 2013; 4628: 38-40
 24. Kato T, Koriyama C, Khan N, Samukawa T, Yanagi M, Hamada T, Yokomakura N, Otsuka T, Inoue H, Sato M, Natsugoe S, Akiba S. EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer. Lung Cancer. 2012; 78(2): 144-7.
- ## 2. 学会発表
1. 中山富雄. 肺癌検診の将来 低線量 CT 検診の普及を図る上での体制づくり. 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月 岡山市)
 2. 中山富雄. 我が国における胸部 X 線および喀痰細胞診を用いた肺がん検診の現状について. 第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月 岡山市)
 3. 伊藤ゆり, 濱 秀聡, 池田章子, 中山富雄. 市町村におけるがん検診精度管理指標の評価方法について -Funnel Plot による評価-. 第 71 回日本公衆衛生学

- 会総会 (2012年10月 山口市)
4. 伊藤ゆり, 中山富雄, 宮代 勲, 田淵貴大, 井岡亜希子, 津熊秀明: 大阪府におけるがん患者の Conditional Survival —がん X年 サバイバーのその後の5年相対生存率—. 地域がん登録全国協議会 第21回学術集会 (2012年6月 高知)
 5. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Rachet B: Trends in ' Cure from Cancer in Osaka, Japan in 1975-2004: 13 Major Sites of Solid Tumour. In: World Cancer Congress, UICC: (Oct 2012 Montreal, Canada)
 6. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Tabuchi T, Ioka A, Tsukuma H: Conditional five-year relative survival for cancer survivors from 2000-2004 in Osaka, Japan, In: 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: (Sep. 2012, Tokyo).
 7. 中山 富雄. 低線量 CT を用いた肺がん検診の評価 国外での評価と考え方. 第53回日本臨床細胞学会春期大会 (2012年5月 幕張市)
 8. 竹中 明美, 中山 富雄, 龍 あゆみ, 太田 沙世子, 長田 盛典, 富田 裕彦. 第53回日本臨床細胞学会春期大会 (2012年5月 幕張市)
 9. 近藤 丘, 江口 研二, 小中 千守, 佐川 元保, 佐藤 功, 早田 宏, 中山 富雄, 西井 研治, 原田 真雄. 肺癌診療ガイドラインの最新バージョン 肺癌集団検診ガイドライン. 第52回日本呼吸器病学会総会 (2012年4月 神戸市)
 10. 丸山 雄一郎, 長尾 啓一, 中川 徹, 西井 研治. 肺がん CT 検診認定医師用読影トレーニングの実施とその結果. 第20回日本CT 検診学会総会 (2013年2月 東京)
 11. 五味 志穂, 花井 耕造, 黒木 幹夫, 津田 雪裕, 村松 禎久, 山口 功, 村尾 晃平, 長島 千恵子, 和田 真一, 松本 徹, 東村 享治, 長尾 啓一, 柿沼 龍太郎. 安全で精度の高いCT検診を 認定技師の立場からの CT 検診の現状 第20回日本CT 検診学会総会 (2013年2月 東京)
 12. 長尾 啓一. 安全で精度の高いCT 検診を 肺がん CT 検診認定機構の役割. 第20回日本CT 検診学会総会 (2013年2月 東京)
 13. 中川 博行, 西井 研治, 柴山 卓夫, 小橋 恒夫, 木村 貴之, 中川 実香. 低線量肺がん CT 検診における被曝低減の取り組み. 第20回日本CT 検診学会総会 (2013年2月 東京)
 14. 西井 研治. 肺癌の克服に向けて 検診の現状. 第53回日本肺

- 癌学会総会 (2012年11月 岡山市)
15. 西井 研治. 死亡率減少に寄与する肺がん検診. 第20回日本がん検診・診断学会(2012年7月 東京)
 16. 片山 佳代子, 岡本 直幸. キャンサーサバイバー支援システムの構築に関する研究. 第71回日本公衆衛生学会総会 (2012年10月 山口市)
 17. 小川 朝生, 唐渡 敦也, 菊内 由貴, 岡本 直幸, 片山 佳代子, 高山 智子. がん患者の有症率・相談支援ニーズとバリアに関する多施設調査. 第50回日本癌治療学会総会 (2012年10月 横浜市)
 18. 柿沼 龍太郎, 小林 健, 草野 涼, 中川 徹, 鐘撞 一郎, 高松 繁行, 畠山 雅行, 村松 幸男, 森山 紀之. 読影や経過観察の基準、COPD 低線量肺がん CT 検診で発見される充実型肺結節の最大径と平均値による精密検査の対象数の変化に関する検討. 第20回日本 CT 検診学会総会 (2013年2月 東京)
 19. 金子 昌弘, 大松 広伸, 土田 敬明, 中川 徹, 西脇 裕, 丸山 雄一郎, 三沢 潤. 遠隔画像診断を導入した肺がん CT 検診システムの構築. 第53回日本肺癌学会総会 (2012年11月 岡山市)
 20. 佐藤 雅美, 斎藤 泰紀, 佐藤 之

俊, 柴 光年, 渋谷 潔, 土田 敬明, 中山 富雄, 池田 徳彦, 三浦 弘之, 田中 良太, 河原 栄, 中嶋 隆太郎, 神尾 淳子, 島垣 二佳子, 田口 明美, 長尾 緑, 岡上 慎一, 三宅 真司, 矢羽田 一信, 日本肺癌学会喀痰細胞診による肺癌検診小委員会. 第51回日本臨床細胞学会秋期大会 (2012年10月 新潟市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 各地区の検診様式と検討期間

地区名		CT 検診群	通常検診群
大阪	検診様式	同一 5 市町での住民検診	
	期間	1998～2002	
長野	検診様式	同一 29 市町村での住民検診	
	期間	1996～1999(1999 年は 1 市)	1996 年のみ評価
千葉	検診様式	3 市町での住民検診	5 市町村での住民検診
	期間	1996～2002	1996 年のみ評価
愛媛	検診様式	同一 30 市町村での住民検診	
	期間	1999～2002	1999～2000
荒川	検診様式	荒川区での住民検診	
	期間	1996 年度の検診を評価	
岡山	検診様式	同一 K 市での住民検診受診者で、2000 年の胸部間接 X 線撮影で無所見者のうち喫煙歴を有するもの	
	期間	2000	
新潟	検診様式	肺ドック	職域結核検診
	期間	1995～2002	1996～2002
日立	検診様式	職域総合健康診断	
	期間	1998～2002	
神奈川	検診様式	神奈川県予防医学協会での会員制検診	茅ヶ崎医師会個別検診
	期間	1996～2002	1996～1998

表 2. 各地区の登録者数

	CT 検診群		通常検診群	
	男性	女性	男性	女性
千葉	2,031	2,333	3,475	7,541
荒川	927	942	4,371	5,117
日立	8,577	1,964	0	0
新潟	5,306	1,323	2,693	1,951
神奈川	1,300	527	3,389	6,359
大阪	2,766	1,925	4,181	9,201
長野	4,200	3,574	7,341	15,090
岡山	830	57	1,169	122
愛媛	4,034	4,542	4,539	7,957
総計	29,971	17,187	31,158	53,338

表 3. 両群の性・登録時年齢構成別分布

登録時 年齢	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
40-44	1,970	6.6	998	5.8	2,712	8.7	5,155	9.7
45-49	3,486	11.6	1,666	9.7	3,534	11.3	6,719	12.6
50-54	6,292	21.0	3,038	17.7	3,057	9.8	6,408	12.0
55-59	5,793	19.3	3,248	18.9	3,087	9.9	7,056	13.2
60-64	5,216	17.4	3,363	19.6	4,933	15.8	8,166	15.3
65-69	3,783	12.6	2,578	15.0	5,303	17.0	7,824	14.7
70-74	2,310	7.7	1,584	9.2	4,443	14.3	6,033	11.3
75-79	825	2.8	557	3.2	2,290	7.3	3,564	6.7
80-84	245	0.8	131	0.8	1,266	4.1	1,750	3.3
85-	51	0.2	24	0.1	533	1.7	663	1.2
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表 4. 両群の喫煙状況

	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	1,863	6.0	4,054	7.6
現在喫煙	15,172	50.6	1,334	7.8	10,660	34.2	2,559	4.8
過去喫煙	8,502	28.4	659	3.8	8,217	26.4	2,361	4.4
非喫煙	5,499	18.3	14,276	83.1	10,418	33.4	44,364	83.2
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表 5. 両群の喫煙指数の分布

	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	1,863	6.0	4,054	7.6
0	5,499	18.3	14,276	83.1	10,418	33.4	44,364	83.2
1-599	9,172	30.6	1,541	9.0	8,882	28.5	3,787	7.1
600-	14,502	48.4	452	2.6	9,995	32.1	1,133	2.1
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表6. 異動(2008年12月31日までの追跡)

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
現存	23,967	80.0	15,537	90.4	24,582	78.9	47,281	88.6
転出	2,752	9.2	864	5.0	1,231	4.0	2,234	4.2
不明	12	0	4	0	12	0	4	0
死亡	3,252	10.9	786	4.6	5,345	17.2	3,823	7.2
合計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表7. コホート内症例対照研究（CT 検診受診を曝露とした）解析結果

確定診断前の受診を 比較する期間(月)	症例	対照	オッズ比	95%CI
喫煙者				
0-12	82 / 392	555 / 1,955	0.77	0.52 - 0.96
0-24	103 / 392	577 / 1,955	0.93	0.65 - 1.21
非喫煙者				
0-12	13 / 195	160 / 975	0.41	0.15 - 0.78
0-24	13 / 195	162 / 975	0.41	0.15 - 0.79
0-36	15 / 195	167 / 975	0.43	0.16 - 0.80
0-48	16 / 195	170 / 975	0.44	0.14 - 0.82

表8. コホート内症例対照研究（喫煙者に限定し喀痰細胞診受診を曝露とした）解析結果

確定診断前の受診を 比較する期間(月)	症例	対照	オッズ比	95%CI
全組織型				
0-12	145 / 392	747 / 1,955	0.96	0.62 - 1.45
扁平上皮癌				
0-12	29 / 195	187 / 975	0.83	0.65 - 1.14

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sagawa M, <u>Nakayama T</u> , Tanaka M, Sakuma T, Sobue T	The JECS Study Group. A Randomized Controlled Trial on the Efficacy of Thoracic CT Screening for Lung Cancer in Non-smokers and Smokers of <30 Pack-years Aged 50-64 Years (JECS Study): Research Design.	Jpn J Clin Oncol	42(12)	1219-1221	2012
Ito Y, <u>Nakayama T</u> , Miyashiro I, Sugimoto T, Ioka A, Tsukuma H, Abdel-Rahman ME, Rachet B.	Trends in 'Cure' Fraction from Colorectal Cancer by Age and Tumour Stage Between 1975 and 2000, Using Population-based Data, Osaka, Japan.	Jpn J Clin Oncol	42(10)	974-983	2012
Ito Y, <u>Nakayama T</u> , Tsukuma H, Miyashiro I, Ioka A, Sugimoto T, Rachet B.	Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: a population-based study in Osaka, Japan.	Cancer Epidemiol.	36(2)	128-32	2012
Tabuchi T, Hoshino T, <u>Nakayama T</u> , Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H:	Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention.	Int J Cancer			2013
<u>中山 富雄</u>	画像診断の進歩とその評価—低線量 CT 検診の場合—	医用画像情報学会雑誌	29(2)	35-38	2012
<u>中山 富雄</u>	米国大規模 RCT PLCO および NLST の結果についての考察	INNERVISION	27(7)	2-5	2012

伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄, 渋谷大助	子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果：コール・リコール制度の試み	公衆衛生	76(10)	827-832	2012
佐川 元保, 西井 研治, 祖父江 友孝, 江口 研二, 中山 富雄, 佐藤 雅美, 小林 健, 他	低線量胸部 CT を用いた肺がん検診の有効性評価のための日本における無作為化比較試験の現況と課題.	CT 検診	19(3)	196-203	2012
田淵 貴大, 中山 富雄, 津熊 秀明	日本におけるがん検診受診率格差 -医療保険のインパクト	日本医事新報	4605	84-88	2012
中山 富雄	実地医家がいかに肺癌を疑い、いかに早期発見するか 肺癌早期発見のありかたと進めかた.	Medical Practice	29(6)	927-929	2012
Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A	First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study.	J Thorac Oncol	7(9)	1417-22	2012
Cao M, Seike M, Soeno C, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Yoshimura A, Cai L, Gemma A	MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells	Int J Oncol	41(3)	869-75	2012
Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyana A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, Gemma A	Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules.	Br J Cancer.	106(5)	867-75	2012

Nawa T, <u>Nakagawa T</u> , Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Hayashihara K, Suito T, Endo K.	A decrease in lung cancer mortality following the introduction of low-dose chest CT screening in Hitachi, Japan	Lung Cancer	78(3)	225-228	2012
Nawa T, <u>Nakagawa T</u> , Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Fukai S, Endo K	Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening.	Lung Cancer	75(2)	197-202	2012
中川 徹	胸部 CT (肺結節の存在診断)	肺癌	52(3)	336-338	2012
篠原 通浩, 木村 学, 黒沼 典剛, 大澤 健, 渡邊 希, 大木 洋美, 助川 和也, 芥川 雄一, 草野 涼, <u>中川 徹</u> , 色川 正貴, 井上 敦詞, 中島 邦佳, 永尾 朋洋.	腹部領域解析システムによる肥満と筋肉の関連性.	CT 検診	19(2)	90-93	2012
篠原 通浩, 木村 学, 黒沼 典剛, 大澤 健, 渡邊 希, 大木 洋美, 助川 和也, 芥川 雄一, 草野 涼, <u>中川 徹</u> , 色川 正貴	内臓脂肪 CT における体格に応じた撮影条件の検討.	CT 検診	19(2)	86-89	2012
井上 敦詞, 中島 邦佳, 永尾 朋洋, 篠原 通浩, 草野 涼, <u>中川 徹</u>	腹部 CT 画像における腹部領域解析システムの開発.	CT 検診	19(2)	80-85	2012
Kato T, Koriyama C, Khan N, Samukawa T, Yanagi M, Hamada T, Yokomakura N, Otsuka T, Inoue H, <u>Sato M</u> , Natsugoe S, Akiba S.	EGFR mutations and human papillomavirus in lung cancer.	Lung Cancer	78(2)	144-7	2012